



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>C12N 5/08, A61K 35/14</b> | <b>A1</b> | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/53030</b><br>(43) Date de publication internationale: 21 octobre 1999 (21.10.99) |
|---|-----------|--|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00810

(22) Date de dépôt international: 8 avril 1999 (08.04.99)

(30) Données relatives à la priorité:  
PCT/FR98/00708 8 avril 1998 (08.04.98) FR(63) Apparentée par "continuation" (CON) ou par  
"continuation-in-part" (CIP) à une demande antérieure  
US 09/118,857 (CIP)  
Déposée le 20 juillet 1998 (20.07.98)(71)(72) Déposant et inventeur: LEFESVRE, André [FR/FR]; 7,  
rue Washington, F-75008 Paris (FR).(74) Mandataires: ALLANO, Sylvain etc.; Pontet Allano & As-  
sociés S.E.L.A.R.L., 25, rue Jean Rostand, Parc-Club Or-  
say-Université, F-91893 Orsay Cedex (FR).(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,  
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL,  
SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,  
RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

## Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.  
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues.*

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR MANAGING IMMUNOCOMPETENT CELL BATCHES FOR DELAYED USE

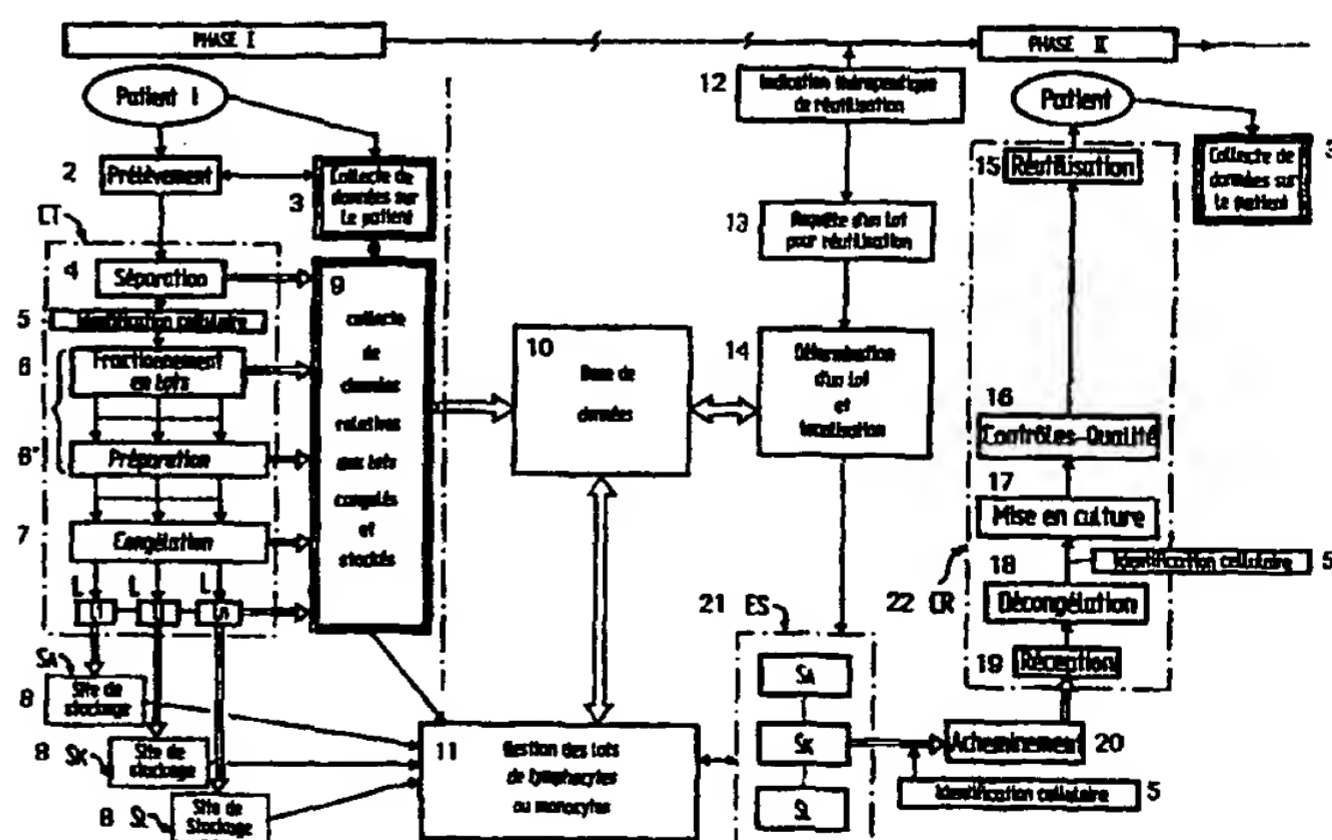
(54) Titre: PROCÉDE ET SYSTEME DE GESTION DE LOTS DE CELLULES IMMUNO-COMPÉTENTES EN VUE  
D'UTILISATIONS DIFFÉREES

## (57) Abstract

The invention concerns a method for managing immunocompetent cell batches belonging to human subject from whom said sets have been removed for future use on said subjects or relatives. Each immunocompetent cell batch associated with a subject is packaged and stored in a cryogenic site among a plurality of cryogenic sites, then transferred on request to a cell treatment centre. Said method provides individual preservation of immunocompetent elements and the possibility, if it is so desired, of culturing them with growth thereof. It aims at protecting the immunity and genetic capital from being altered during the individual's lifetime. The invention is particularly useful for reinforcing immune activity and gene therapy.

## (57) Abrégé

Procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes appartenant à des sujets humains sur lesquels ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée sur ces sujets ou sur des parents. Chaque lot de cellules immuno-compétentes associé à un sujet est conditionné et stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire. Ce procédé procure une préservation individuelle d'éléments immuno-compétents et la possibilité d'en faire, si on le désire, une culture avec une croissance. Il s'agit de préserver le capital immunitaire et génétique de toute altération, au cours de la vie de l'individu. Utilisation notamment pour le renforcement de l'activité immunitaire et en thérapie génique.



2...SAMPLING  
3...PATIENT DATA COLLECTION  
4...SEPARATION  
5...CELL IDENTIFICATION  
6...BREAKING DOWN INTO BATCHES  
7...PREPARATION  
8...DEEP FREEZE  
9...STORAGE SITE  
10...FROZEN AND STORED BATCHES DATA COLLECTION  
11...DATABASE  
12...LYMPHOCYTE OR MONOCYTE BATCHES MANAGEMENT

12...THERAPEUTIC INDICATION FOR RE-USE  
13...REQUEST FOR ONE BATCH FOR RE-USE  
14...DETERMINING AND LOCATING ONE BATCH  
15...RE-USE  
16...QUALITY CONTROL  
17...CULTURING  
18...THAWING  
19...RECEPTION  
20...CONVEYING  
21...SET OF STORAGE SITES  
22...CELL TREATMENT CENTRE

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakstan                                     | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

**"PROCEDE ET SYSTEME DE GESTION DE LOTS DE CELLULES  
IMMUNO-COMPÉTENTES EN VUE D'UTILISATIONS DIFFÉRÉES"**

La présente invention concerne un procédé de gestion de lots de cellules immuno-compétentes, notamment de lymphocytes ou de monocytes, en vue d'utilisations différées. Elle vise également un système de gestion pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Des travaux scientifiques et cliniques ont mis en évidence les vertus thérapeutiques de l'auto-utilisation de dérivés lymphocytaires et monocytaires qui contribue notamment à une augmentation de l'immunité cellulaire.

Une application prometteuse de cette méthode thérapeutique concerne la possibilité de renforcer l'immunité d'un patient à un moment de sa vie où ce renforcement s'avère nécessaire ou vital ou pour maintenir cette immunité au fil de sa vie.

Cependant, une difficulté importante à surmonter réside dans la disponibilité des lymphocytes ou monocytes d'un patient sur des périodes de temps qui pourraient être comprises entre plusieurs mois et plusieurs dizaines d'années. On connaît déjà des techniques de stockage cryogénique désormais largement utilisées dans de nombreux domaines de la biologie humaine et animale. Des banques ont notamment été mises en place pour la conservation et le stockage d'éléments biologiques.

Le document WO89/04168 divulgue un procédé d'isolement et de conservation de cellules hématopoïétiques de sang foetal et néonatal. Ce procédé vise notamment l'utilisation thérapeutique de cellules foetales et néonatales pour des reconstitutions hématopoïétiques ou en thérapie génique, et peut être mis en œuvre pour la cryo-conservation de cellules de sang foetal ou néonatal à des fins de reconstitution autologue.

Les cellules immuno-compétentes (lymphocytes, cellules phagocytaires : monocytes, macrophages) jouent un rôle central dans le système immunitaire. En particulier, les lymphocytes stockent des informations au cours de la vie et sont le support de la mémoire de l'immunité cellulaire et humorale.

Cette bibliothèque, lymphocytaire en particulier, mais aussi l'ensemble du système immunitaire, s'enrichit au cours de la vie, au fur et à mesure que l'individu rencontre des organismes étrangers, lors des infections virales, parasitaires ou bactériennes. C'est grâce à elle que l'organisme peut minimiser l'impact des infections au cours de la vie. Le mécanisme d'action de l'immunité cellulaire est connu. Les informations sont notamment stockées dans les parois des lymphocytes, comme le montre le facteur de transfert et de nombreuses publications. Ce mécanisme contribue également à la défense contre les cellules malignes.

D'une part, cette mémoire s'efface en partie avec le temps, comme le montre la nécessité de pratiquer des rappels de vaccination pour conserver une protection efficace. En ce qui concerne l'immunité humorale, les taux d'anticorps baissent, rapidement pour les IgM, plus lentement pour les IgG et les IgA.

D'autre part, des erreurs s'introduisent avec le temps et l'immunité devient souvent moins efficace avec les années. C'est à cause de cette dégradation que des infections comme la grippe sont beaucoup plus graves chez les personnes âgées. Il y aurait donc intérêt à pouvoir conserver les informations acquises tout au cours de la vie.

Les prélèvements peuvent avoir lieu à tout âge, dès que le système immunitaire est mature, soit par prise de sang périphérique, soit par leucophérèse, soit par

prélèvement de moelle. Ces prélèvements conservent une information plus importante, puisqu'il s'agit de cellules complètes et vivantes, que celle transmise par le facteur de transfert qui n'est qu'un extrait de paroi lymphocytaire. La valeur non négligeable du facteur de transfert est largement prouvée.

Or, il s'avère que les infrastructures et méthodes actuelles en matière de stockage et de gestion de lots biologiques ne sont pas adaptées à l'application spécifique de l'auto-injection différée à long terme qui nécessite une gestion à très long terme des lots de cellules immuno-compétentes.

Le but de l'invention est de proposer un procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes, qui permette de conserver les informations acquises tout au cours de la vie, avec une garantie totale de stockage et de disponibilité à très long terme.

Cet objectif est atteint en stockant des cellules du système immunitaire à différentes périodes de la vie pour pouvoir y faire appel plus tard en cas de besoin, notamment :

- survenue d'une infection aiguë non maîtrisée,
- persistance d'une infection chronique,
- apparition d'une maladie maligne,
- apparition d'une maladie touchant le système immunitaire lui-même,
- prévention de ces maladies chez un receveur sein.

Suivant l'invention, le procédé de gestion de lots de cellules immuno-compétentes comprend, pour un sujet humain donné:

- un conditionnement et un stockage des lots de cellules immuno-compétentes dans un ou plusieurs centres de stockage,

- une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots successivement prélevés, cette bibliothèque personnelle conservant une somme  
5 d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées, et,  
- en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain:

- un traitement de tout ou partie des informations  
10 immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, et

- une localisation d'un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, suivie d'un transfert de ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire  
15 requérant.

Le procédé de gestion selon l'invention peut en outre comporter un plan de prélèvement des lots de cellules immuno-compétentes à différentes étapes de la vie de chaque sujet humain bénéficiant de ce procédé.

20 Ce plan de prélèvement peut comporter des étapes de prélèvement à des âges prédéterminés du sujet humain, ainsi que des étapes de prélèvement non programmées conditionnées par des événements particuliers de la vie du sujet humain.

25 Ainsi, avec le procédé selon l'invention, il devient possible de préserver le capital immunitaire et génétique de toute altération au cours de la vie d'un individu en réalisant une conservation individuelle d'éléments immuno-compétents avec la faculté d'en faire, si on le  
30 désire, une culture avec une croissance.

Il est en effet possible de décongeler une partie aliquote des cellules immuno-compétentes ou immunitaires conservées, de les cultiver, de stimuler leurs fonctions par exemple avec l'interleukine 2 ou l'interleukine 12,

puis de les réinjecter au malade, soit par voie veineuse, ou lymphatique, ou locale. L'effet thérapeutique peut être rapide. Ce procédé n'est pas invasif. Il n'introduit pas de cellules étrangères dans l'organisme, puisqu'il s'agit de cellules autologues. Il n'y a donc pas à craindre de phénomène de rejet, les systèmes HLA étant compatibles.

La conservation de ces cellules permet également une analyse génétique différée qui, par comparaison, peut révéler des mutations survenues entre temps. La conservation du plasma peut également permettre de retrouver la trace d'infections inconnues au moment du prélèvement.

Dans un mode préféré de mise en œuvre du procédé selon l'invention, chaque lot de lymphocytes associé à un sujet est conditionné et stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire pour être réutilisé, et à chaque phase de prélèvement est associé une collecte, d'une part, de données personnelles relatives au sujet prélevé et d'autre part, de données relatives au prélèvement.

Ainsi, un tel procédé apporte aux patients la garantie d'une conservation de leurs lymphocytes sur le long terme, avec la perspective de pouvoir en disposer à tout moment pour entre autre renforcer leur système immunitaire. Il devient alors possible de redonner aux personnes leur immunité antérieure et de transmettre une immunité cellulaire, dans des conditions de gestion rationnelle et fiable, et en outre d'avoir accès à leur code génétique correspondant à la date de prélèvement du sang.

De préférence, à l'issue d'une phase de prélèvement, les lymphocytes prélevés sont conditionnés sous la forme d'une pluralité de lots de lymphocytes. Ceci permet une gestion souple et efficace des réinjections, sans crainte  
5 de devoir décongeler un lot de lymphocytes en quantité excessive par rapport aux besoins ponctuels.

Une mise en œuvre avantageuse du procédé selon l'invention consiste en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont stockés dans plusieurs sites de  
10 stockage cryogénique géographiquement distincts. Cette caractéristique vise à augmenter la sécurité de conservation des lymphocytes ou monocytes prélevés.  
Plus généralement, dans le procédé de gestion selon l'invention, la notion d'utilisation différée recouvre à  
15 la fois le domaine des auto-utilisations sous la forme notamment d'auto-injection, d'utilisation de facteur de transfert obtenus à partir des prélèvements lymphocytaires, ou d'utilisation des monocytes, ou d'utilisation de culture de lymphocytes avec des facteurs  
20 de croissance tels que l'interleukine 2, et le domaine des utilisations de filiation, notamment en thérapie génique, notamment la lecture du code génétique et l'utilisation de lymphocytes ou monocytes prélevés sur des parents.

25 Les lots de lymphocytes ou de monocytes peuvent par exemple être réutilisés après culture cellulaire en présence de médiateurs cellulaires, tels que l'interleukine 2, à des fins thérapeutiques.

Suivant un autre aspect de l'invention, il est  
30 proposé un système pour gérer des prélèvements de cellules immuno-compétentes, mettant en œuvre le procédé selon l'invention, ce système étant implanté dans:

- une pluralité de centres de prélèvement et de conditionnement de lots de cellules immuno-compétentes,

- une pluralité de sites de stockage cryogénique prévus pour recevoir les lots de cellules immuno-compétentes,
- une pluralité de centres de traitement cellulaire de lots de cellules immuno-compétentes, et
- 5 - un ou une pluralité de centres de gestion des lots de cellules immuno-compétentes, reliés par des moyens de communications aux centres de prélèvement, aux sites de stockage cryogénique et aux centres de traitement cellulaire,
- 10 caractérisé en ce qu'il comprend:
  - des moyens pour constituer et enrichir, à partir desdits lots successivement prélevés, une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes, cette bibliothèque personnelle conservant une somme
  - 15 d'informations immunitaires stockées dans les cellules immuno-compétentes prélevées,
  - des moyens pour traiter tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, en réponse à une requête de traitement au
  - 20 profit dudit sujet humain,
  - des moyens pour localiser un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, et
  - des moyens pour transférer ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.
- 25 Dans un mode de réalisation  
avantageux, le système de gestion comprend en outre des moyens pour établir, pour chaque sujet humain bénéficiant dudit système, un plan de prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes au cours de sa vie, et des
- 30 moyens pour transmettre à un ou plusieurs des centres de prélèvement et de conditionnement des instructions et informations relatives à l'exécution du plan de prélèvement.

De préférence, le ou les centres de gestion coopèrent avec un centre de logistique rapide pour acheminer les lots de cellules immuno-compétentes depuis les sites de stockage cryogénique vers les centres de  
5 traitement cellulaire.

Par ailleurs, le système de gestion selon l'invention comprend en outre des moyens pour collecter des données personnelles relatives aux patients soumis à des prélèvements de lymphocytes ou monocytes dans la  
10 pluralité de centres de prélèvement.

D'autres particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description ci-après. Aux dessins annexés donnés à titre d'exemples non limitatifs:

- la figure 1 est un schéma synoptique du procédé et  
15 du système de gestion de prélèvements lymphocytaires selon l'invention;
- la figure 2 illustre les flux respectifs de prélèvements, de données personnelles et de données de gestion, résultant de la mise en œuvre du procédé  
20 de gestion selon l'invention; et
- la figure 3 illustre les relations entre sites de réinjection, de stockage et de gestion, au sein d'un système de gestion selon l'invention.

On va maintenant décrire un exemple de mise en œuvre  
25 du procédé de gestion de prélèvements lymphocytaires ou monocytaires, en même temps que le système de gestion correspondant, en référence à la figure 1.

Une première phase I concerne le prélèvement et la réalisation des lots lymphocytaires ou monocytaires.

30 Les étapes suivantes sont effectuées lors d'une phase I réalisée dans un centre spécialisé CT:

- une collecte de données, notamment des données relatives au groupage tissulaire, et d'informations relatives à un patient i,

- un prélèvement de sang sur ce patient,
- un traitement du sang prélevé et une séparation des lymphocytes et/ou monocytes,
- une identification cellulaire,
- 5       - un fractionnement pour réaliser un ensemble de lots de lymphocytes et/ou monocytes,
- une préparation des lymphocytes et/ou monocytes, incluant entre autre, éventuellement une déshydratation,
- une congélation et mise en stockage cryogénique de
- 10   n lots de lymphocytes et/ou monocytes  $L_{i,1}$ ,  $L_{i,j}$ ,  $L_{i,n}$ , dans un système de réfrigération approprié, par exemple dans une atmosphère gazeuse de réfrigération.

Il est à noter que les opérations de séparation et de fractionnement peuvent être intégrées et réalisées au  
15   sein d'un appareil à cytophérèse. Par ailleurs, l'étape d'identification cellulaire, qui peut mettre en œuvre diverses techniques connues d'identification, peut intervenir à d'autres stades de la phase I en fonction de spécificités techniques.

20       Les lots de lymphocytes et/ou monocytes congelés sont ensuite répartis dans différents sites ou banques de stockage  $S_A$ ,  $S_K$ ,  $S_L$ . Les stockages de lots de lymphocytes sont sécurisés et gérés. Cette gestion met en œuvre une base de données alimentées par des données collectées  
25   lors de chaque phase de prélèvement et de stockage I. Les lots de cellules immuno-compétentes pourraient ainsi être stockés sur des durées très variables pouvant aller de quelques jours à plusieurs dizaines d'années sous réserve de la garantie d'une bonne conservation des lymphocytes  
30   ou monocytes sur le long terme. Par ailleurs, le principe de ne pas stocker l'ensemble des lots d'un patient dans un même site contribue amplement à la sécurité d'approvisionnement.

Lorsqu'une indication thérapeutique concernant un patient ayant bénéficié de ce procédé de gestion préconise une utilisation de lymphocytes ou monocytes, on entreprend alors la phase II du procédé. La société gestionnaire du procédé est contactée et reçoit une requête pour un lot de cellules immuno-compétentes stocké et géré pour le compte de ce patient. Grâce à l'interrogation de la base de données, on détermine et on localise un lot appartenant à ce patient dans l'un des sites de stockage  $S_A$ ,  $S_K$ ,  $S_L$  de l'ensemble de sites ES. Après localisation et identification cellulaire, le lot concerné est acheminé par transport rapide jusqu'à un centre de traitement cellulaire CR qui peut d'ailleurs être le centre dans lequel le prélèvement initial avait été effectué.

La phase de réutilisation (par exemple, réinjection) comprend par exemple:

- une réception du lot incluant un contrôle d'identification qui peut notamment comporter une lecture d'un code-barre et un groupage tissulaire,
- une décongélation du lot,
- une nouvelle identification cellulaire,
- une remise en suspension des lymphocytes ou monocytes dans un milieu de culture,
- des opérations de contrôle de qualité et de sécurité, et
- une réutilisation des lymphocytes dans le patient.

A l'occasion de cette phase II de réutilisation, de nouvelles données relatives au patient peuvent à nouveau être collectées à des fins d'études et de traitement statistiques.

On va maintenant décrire le procédé de gestion en termes de flux, avec une analyse des transferts d'éléments biologiques, de données personnelles et de

données relatives aux prélèvements et stockages, en  
référence à la figure 2. A partir de tout patient faisant  
appel à un instant T1 aux services d'une société de  
gestion de prélèvement, sont effectués les transferts  
5 suivant:

- un transfert d'éléments biologiques constitués par  
les lymphocytes LY ou monocytes prélevés et séparés,
- un transfert de données personnelles DP collectées  
à l'occasion des prélèvements, sous réserve du respect  
10 des dispositions légales propres à chaque état,
- un transfert de données et paramètres directement  
associés aux prélèvements et indispensables pour la  
gestion des stocks de prélèvement.

Chacun de ces types de transfert conduit à des  
15 processus de collecte:

- une collecte des lots de cellules immuno-  
compétentes avec une gestion centralisée et des sites de  
stockage diversifiés,
- une collecte des données personnelles pour  
20 alimenter des bases de données statistiques, et
- une collecte des données de prélèvements pour  
constituer une base de données de gestion des lots de  
cellules immuno-compétentes.

Lorsqu'une phase II de réutilisation, par exemple  
25 sous la forme d'une réinjection, est décidée à un instant  
T1+ΔT, sont réalisés les transferts suivants:

- un transfert d'un lot de cellules immuno-  
compétentes depuis un site de stockage vers un centre de  
traitement cellulaire,
- 30 - un transfert des données et paramètres associés à  
ce lot, et
- un transfert de données personnelles réactualisées  
sur ce patient, qui sont collectées à l'occasion de la  
phase de réutilisation.

On va maintenant décrire les conditions de réalisation d'une phase de réutilisation dans le cadre du procédé de gestion selon l'invention, plus particulièrement en termes de localisation géographique et de logistique, en référence à la figure 3.

Sur un territoire donné, qui peut être un continent, un état, une région, ou une communauté urbaine, des centres de cytophérèse ou de thérapie lymphocytaire  $CR_1$ ,  $CR_K$  sont mis en place. Ces centres, prévus pour recevoir des patients  $P_i$ ,  $P_j$ ,  $P_x$ ,  $P_y$  ayant adhéré à un programme de prélèvement-réutilisation mettant en œuvre le procédé de gestion selon l'invention, sont en communication par des moyens de liaison TL tels que des réseaux de communication fermés ou ouverts (Internet) à un ou des centres MC de gestion des stockages de lymphocytes ou monocytes qui peuvent être localisés en tout point du globe. Ce centre de gestion MC est en communication permanente par des moyens de communication appropriés SL (liaisons spécialisées ou réseau ouvert tel qu'Internet) avec l'ensemble des sites de stockage  $S_A, \dots, S_L$ . Par ailleurs, le centre de gestion MC coopère avec un centre de logistique rapide AL qui pilote un ensemble de plates-formes d'expédition rapide  $AP_A, AP_L$  à proximité desquelles les sites de stockage sont de préférence implantés. A titre d'exemple de mise en œuvre du procédé de gestion selon l'invention, un patient  $j$  contacte (1), sur indication médicale, un centre de cytophérèse ou réutilisation  $CR_1$  de son choix, par exemple le centre le plus proche de chez lui. Le centre de traitement cellulaire  $CR_1$  consulte sur un terminal connecté au centre de gestion MC et lui transmet (2) une requête de lot. Le centre de gestion MC interroge la base de données de gestion et localise un lot de cellules immuno-compétentes  $L_j$  correspondant à ce patient dans l'un des

sites de stockage. En cas de stockage multiple diversifié, le site de stockage le plus proche du centre de traitement cellulaire  $CR_1$  est choisi. Le centre de gestion MC transmet (3) la requête au site de stockage  
5 sélectionné  $S_A$  et contacte (4) le centre de logistique rapide AL. Le site de stockage  $S_A$  extrait alors le lot concerné et le transmet immédiatement à la plate-forme d'expédition rapide  $AP_A$  qui a été préalablement activée (5) par le centre de logistique rapide AL. Le lot  $L_j$  est  
10 alors acheminé (6) par les moyens rapides disponibles, de préférence par avion, à destination du centre de traitement cellulaire  $CR_1$ .

Il est à noter que chaque patient adhérent à un tel programme dispose généralement d'un stock de lots de  
15 cellules immuno-compétentes qui permet par exemple d'étaler dans le temps des auto-utilisations successives, par exemple sous la forme d'auto-injections, à des fins de renforcement du système immunitaire ou de thérapie génique ou autre, ou encore d'utiliser massivement en cas  
20 de besoin le stock de lymphocytes ou monocytes ainsi constitué.

Le procédé de gestion selon l'invention est de préférence matérialisé sous la forme d'un logiciel implanté sur des systèmes de gestion et de traitement  
25 d'information qui peuvent être localisés dans des centres de gestion de lots et être reliés à un ensemble de sites informatiques locaux au sein des centres de cytophérèse, de logistique rapide et de stockage.

Bien sûr, l'invention n'est pas limitée aux exemples  
30 qui viennent d'être décrits et de nombreux aménagements peuvent être apportés à ces exemples sans sortir du cadre de l'invention. Ainsi, on peut prévoir, dans le cadre des phases de prélèvement et de réutilisation, des étapes techniques supplémentaires en fonction d'impératifs

médicaux et de contraintes de sécurité. Les moyens de communication mis en œuvre entre les divers centres opérationnels et de gestion peuvent être de toute nature.

Par ailleurs, les informations collectées dans le cadre du procédé de gestion selon l'invention peuvent être avantageusement traitées à des fins statistiques, avec des applications dans le domaine de la prévention et de l'assurance.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour gérer des lots de cellules immuno-compétentes appartenant à des sujets humains sur lesquels  
5 ces lots ont été prélevés en vue d'une utilisation différée, caractérisé en qu'il comprend, pour un sujet humain donné:

- un conditionnement et un stockage des lots de cellules immuno-compétentes successivement prélevés, dans un ou  
10 plusieurs centres de stockage,

- une constitution et un enrichissement d'une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes à partir des lots prélevés, cette bibliothèque personnelle accumulant une somme d'informations immunitaires stockées  
15 dans les cellules immuno-compétentes prélevées, et,

- en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain:

- un traitement de tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque  
20 personnelle, et

- une localisation d'un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, suivie d'un transfert de ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.

25

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un plan de prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes à différentes étapes de la vie d'un sujet humain bénéficiant dudit procédé.

30

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le plan de prélèvement comporte des étapes de prélèvement à des âges prédéterminés du sujet humain.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le plan de prélèvement comporte en outre des étapes de prélèvement non programmées conditionnées par des événements particuliers de la vie du sujet humain.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que chaque lot de cellules immuno-compétentes associé à un sujet est conditionné et stocké dans un site de stockage cryogénique parmi une pluralité de sites de stockage cryogénique, puis transféré à la demande depuis ce site de stockage vers un centre de traitement cellulaire pour être réutilisé sur ce sujet ou un parent de ce sujet, et en ce qu'à chaque phase de prélèvement est associée une collecte, d'une part, de données personnelles relatives au sujet prélevé et d'autre part, de données relatives au prélèvement.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'à l'issue d'une phase de prélèvement, les cellules immuno-compétentes prélevées sont fractionnées et conditionnées sous la forme d'une pluralité de lots de cellules immuno-compétentes.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que pour un même sujet, les lots de cellules immuno-compétentes sont stockés dans plusieurs sites de stockage cryogénique géographiquement distincts.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend, en réponse à une requête émise par un centre de traitement cellulaire pour un patient donné, une localisation d'un lot de cellules immuno-compétentes

appartenant à ce patient et un transfert de ce lot vers le centre de traitement cellulaire requérant.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
5 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés sous la forme d'auto-injections.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
10 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour produire des facteurs de transfert.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
15 précédentes, caractérisé en ce que des lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés sur un parent du sujet prélevé, à des fins de thérapie génique.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
20 précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés après culture cellulaire en présence de médiateurs cellulaires, tels que l'interleukine 2, par exemple, à des fins thérapeutiques.

25 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour effectuer une analyse génétique différée.

30 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les lots de cellules immuno-compétentes sont réutilisés pour retrouver la

trace d'infections inconnues au moment du prélèvement desdits lots.

15. Système pour gérer des prélèvements de cellules  
5 immuno-compétentes, mettant en œuvre le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ce système étant implanté dans:

- une pluralité de centres de prélèvement et de conditionnement de lots de cellules immuno-compétentes,
  - 10 - une pluralité de sites de stockage cryogénique prévus pour recevoir les lots de cellules immuno-compétentes,
  - une pluralité de centres de traitement cellulaire de lots de cellules immuno-compétentes, et
  - un ou une pluralité de centres de gestion des lots de  
15 cellules immuno-compétentes, reliés par des moyens de communications aux centres de prélèvement, aux sites de stockage cryogénique et aux centres de traitement cellulaire,
- caractérisé en ce qu'il comprend:
- 20 - des moyens pour constituer et enrichir, à partir des lots successivement prélevés, une bibliothèque personnelle de cellules immuno-compétentes, cette bibliothèque personnelle conservant une somme d'informations immunitaires stockées dans les cellules  
25 immuno-compétentes prélevées,
  - des moyens pour traiter tout ou partie des informations immunitaires accumulées dans ladite bibliothèque personnelle, en réponse à une requête de traitement au profit dudit sujet humain,
  - 30 - des moyens pour localiser un ou plusieurs lots stockés de cellules immuno-compétentes, et
  - des moyens pour transférer ce ou ces lots vers un centre de traitement cellulaire requérant.

16. Système selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour établir, pour chaque sujet humain bénéficiant dudit système, un plan de  
5 prélèvement de lots de cellules immuno-compétentes au cours de sa vie, et des moyens pour transmettre à un ou plusieurs des centres de prélèvement des instructions de prélèvement en relation avec ce plan de prélèvement.

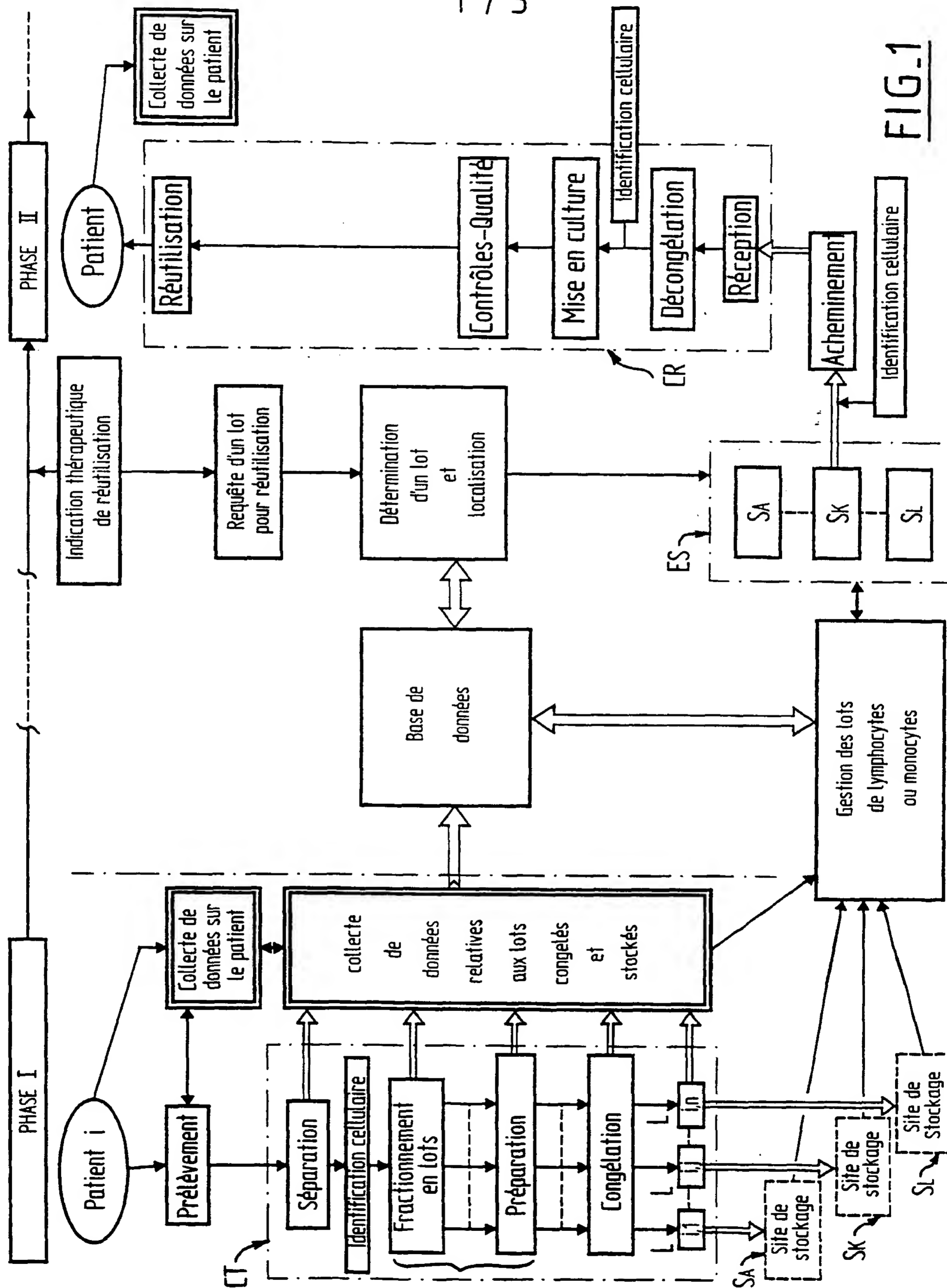
10 17. Système selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisé en ce que le centre de gestion coopère avec un centre de logistique rapide pour acheminer les lots de cellules immuno-compétentes depuis les sites de stockage cryogénique vers les centres de traitement cellulaire.

15

18. Système selon l'une des revendications 15 à 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des moyens pour collecter des données personnelles relatives aux patients soumis à des prélèvements de lymphocytes ou monocytes  
20 dans la pluralité de centres de prélèvement.

19. Système selon l'une quelconque des revendications 15 à 18, caractérisé en ce que chaque site de stockage est relié à une plate-forme d'expédition rapide.

25



2 / 3

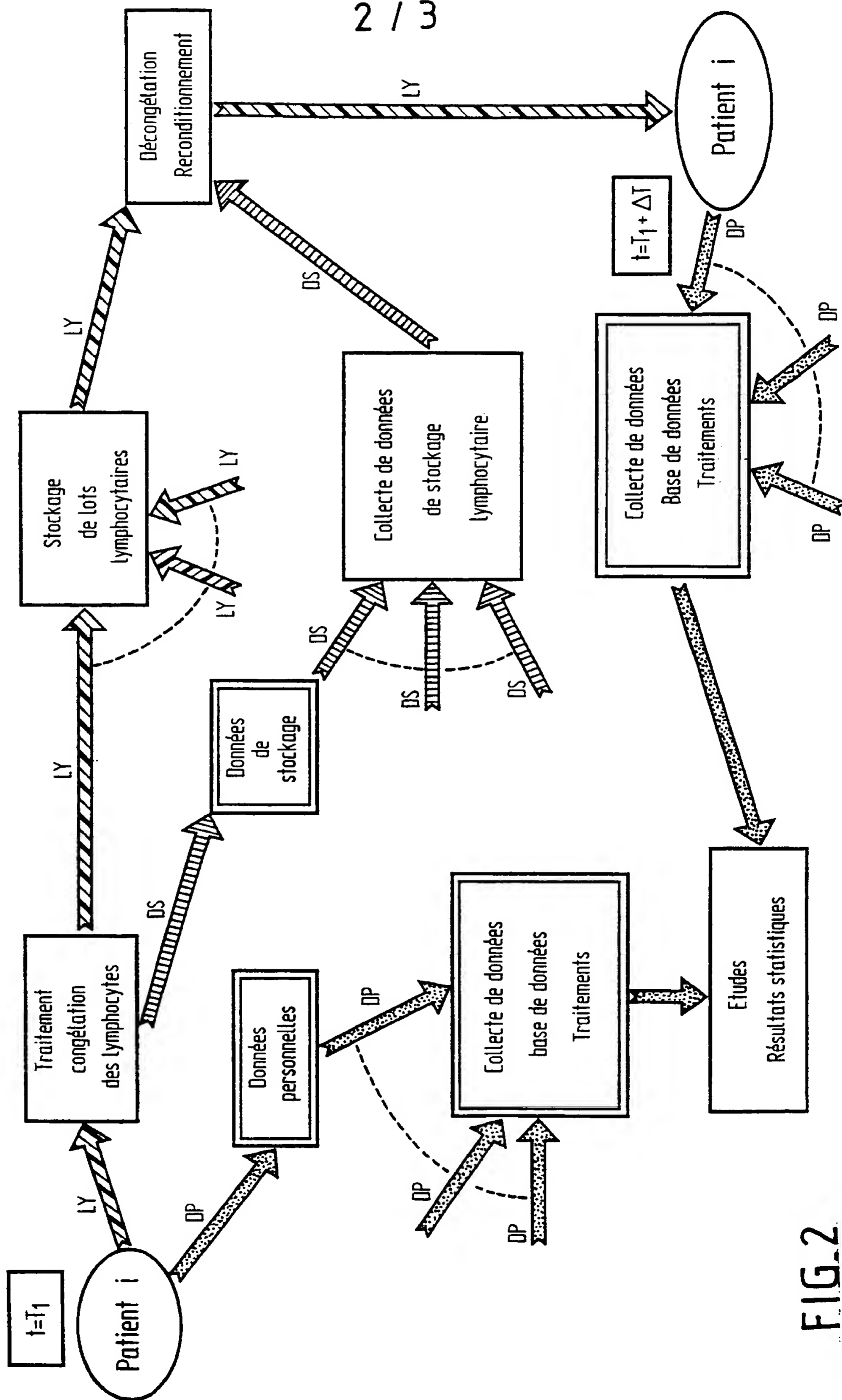


FIG. 2

3 / 3

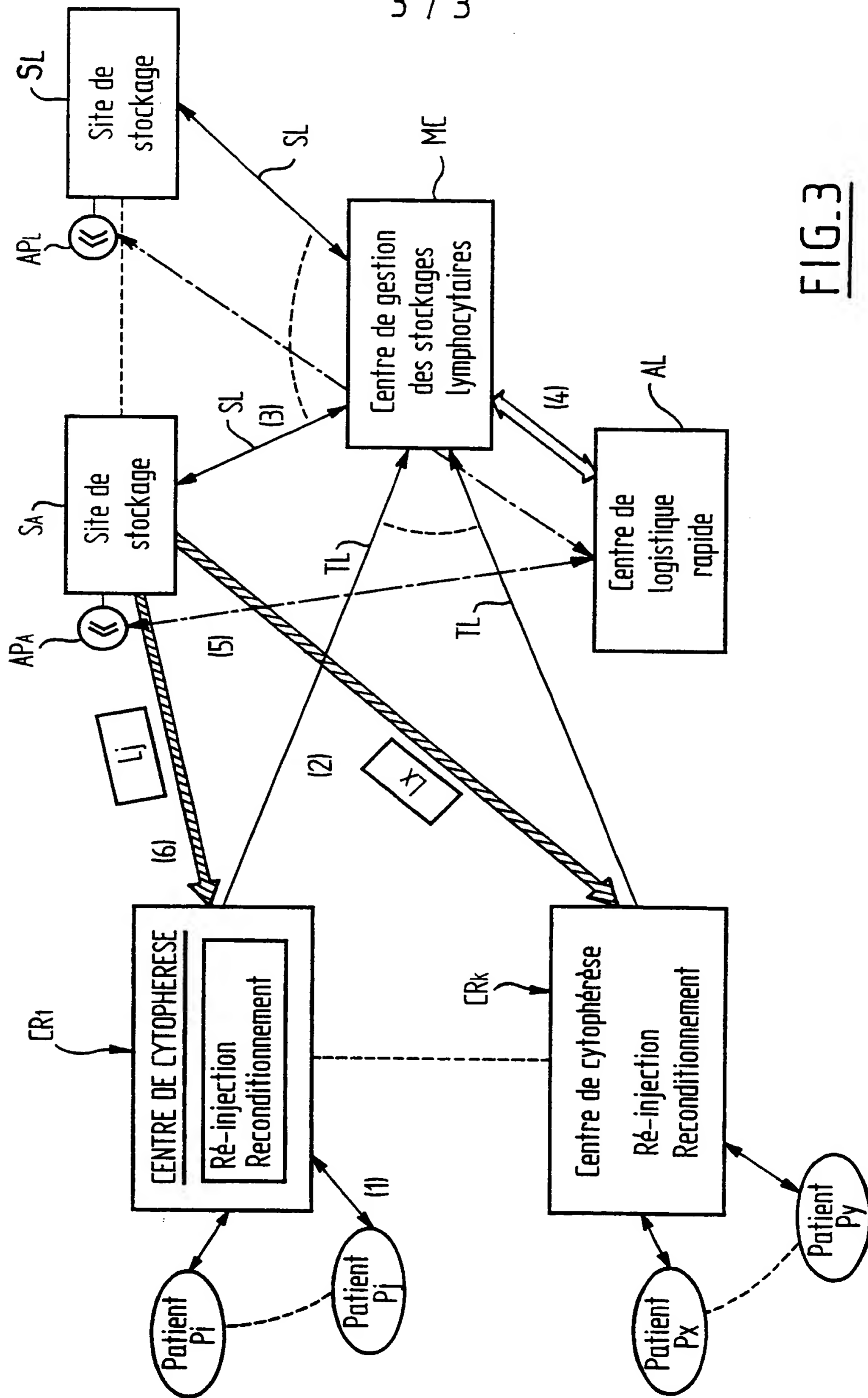


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. .onal Application No  
PCT/FR 99/00810

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C12N5/08 A61K35/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C12N A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| Y        | WO 89 04168 A (BIOCYTE CORPORATION)<br>18 May 1989 (1989-05-18)<br>cited in the application<br>page 6, line 1 - line 13; claims<br>page 113, line 10 - page 116, line 4<br>--- | 1-19                  |
| Y        | WO 94 00567 A (D. SCHEER ET AL.)<br>6 January 1994 (1994-01-06)<br>page 2, line 13 - line 29; claims<br>page 7, line 9 - line 20<br>---  | 1-19                  |
| A        | DE 34 21 011 A (B. WILHELMUS ET AL.)<br>12 December 1985 (1985-12-12)<br>claims 1,10,15-17<br>-----  | 1-19                  |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

**Special categories of cited documents :**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 1999

Date of mailing of the international search report

30/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 99/00810

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| WO 8904168 A                              | 18-05-1989          | US 5004681 A<br>AT 137974 T<br>AU 2610288 A<br>DE 3855301 D<br>DE 3855301 T<br>EP 0343217 A<br>JP 8000069 B<br>JP 3501207 T<br>SG 46352 A<br>US 5192553 A | 02-04-1991<br>15-06-1996<br>01-06-1989<br>20-06-1996<br>09-01-1997<br>29-11-1989<br>10-01-1996<br>22-03-1991<br>20-02-1998<br>09-03-1993 |
| WO 9400567 A                              | 06-01-1994          | AU 668582 B<br>AU 4651993 A<br>CA 2139103 A<br>EP 0647267 A<br>FI 946077 A<br>JP 8500819 T<br>NO 945008 A<br>US 5912174 A                                 | 09-05-1996<br>24-01-1994<br>06-01-1994<br>12-04-1995<br>26-01-1995<br>30-01-1996<br>14-02-1995<br>15-06-1999                             |
| DE 3421011 A                              | 12-12-1985          | NONE  |  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCT/FR 99/00810

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C12N5/08 A61K35/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C12N A61K A01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| Y         | WO 89 04168 A (BIOCYTE CORPORATION)<br>18 mai 1989 (1989-05-18)<br>cité dans la demande<br>page 6, ligne 1 - ligne 13;<br>revendications<br>page 113, ligne 10 - page 116, ligne 4<br>--- | 1-19                          |
| Y         | WO 94 00567 A (D. SCHEER ET AL.)<br>6 janvier 1994 (1994-01-06)<br>page 2, ligne 13 - ligne 29;<br>revendications<br>page 7, ligne 9 - ligne 20<br>---                                    | 1-19                          |
| A         | DE 34 21 011 A (B. WILHELMUS ET AL.)<br>12 décembre 1985 (1985-12-12)<br>revendications 1,10,15-17<br>-----   | 1-19                          |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 août 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ryckebosch, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/FR 99/00810

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 8904168 A                                    | 18-05-1989             | US 5004681 A                            | 02-04-1991             |
|   |                        | AT 137974 T                             | 15-06-1996             |
|   |                        | AU 2610288 A                            | 01-06-1989             |
|   |                        | DE 3855301 D                            | 20-06-1996             |
|   |                        | DE 3855301 T                            | 09-01-1997             |
|   |                        | EP 0343217 A                            | 29-11-1989             |
|   |                        | JP 8000069 B                            | 10-01-1996             |
|   |                        | JP 3501207 T                            | 22-03-1991             |
|   |                        | SG 46352 A                              | 20-02-1998             |
|   |                        | US 5192553 A                            | 09-03-1993             |
| WO 9400567 A                                    | 06-01-1994             | AU 668582 B                             | 09-05-1996             |
|   |                        | AU 4651993 A                            | 24-01-1994             |
|   |                        | CA 2139103 A                            | 06-01-1994             |
|   |                        | EP 0647267 A                            | 12-04-1995             |
|   |                        | FI 946077 A                             | 26-01-1995             |
|   |                        | JP 8500819 T                            | 30-01-1996             |
|   |                        | NO 945008 A                             | 14-02-1995             |
|   |                        | US 5912174 A                            | 15-06-1999             |
| DE 3421011 A                                    | 12-12-1985             | AUCUN                                   |                        |